

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 151

ÉTUDE CRITIQUE

DU

TRAITEMENT ARSENICAL DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

PAR LES

VOIES SOUS-ARACHNOÏDIENNES ET INTRA-CÉRÉBRALES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 12 Juillet 1922

PAR

Pierre ROBERT de BEAUCHAMP

Né le 17 juin 1894, à Bordeaux (Gironde)

CROIX DE GUERRE

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ABADIE	professeur. Président
		CASSAËT	professeur.
		PERRENS	agrége.....
		CREYX	agrége.....

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites
sur l'Enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ & C^{ie}

439, Rue Sainte-Catherine et 8, Rue Paul-Bert

1922

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 151

ÉTUDE CRITIQUE

DU

TRAITEMENT ARSENICAL DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

PAR LES

VOIES SOUS-ARACHNOÏDIENNES ET INTRA-CÉRÉBRALES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 12 Juillet 1922

PAR

Pierre ROBERT de BEAUCHAMP

Né le 17 juin 1894, à Bordeaux (Gironde)

CROIX DE GUERRE

Examineurs de la Thèse :

MM. ABADIE
CASSAËT
PERRENS
CREYX

professeur. *Président*
professeur.
agrégé } *Juges*
agrégé }

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites
sur l'Enseignement médical



BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ & C^{ie}

139, Rue Sainte-Catherine et 8, Rue Paul-Bert

1922



Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. SIGALAS Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD

PROFESSEURS :

MM.	MM.
Clinique médicale { ARNOZAN	Médecine expérimentale FERRÉ
Clinique chirurgicale . { CASSAËT	Clinique ophtalmologique LAGRANGE
Pathologie et théra- { CHAVANNAZ	Clinique chirurgicale in-
peutique générales . CRUCHET	fantile et Orthopédie DENUCÉ
Clinique d'accouchements RIVIÈRE	Clinique gynécologique BÉGOUIN
Anatomie pathologique et mi- { VILLAR	Clinique médicale des
croscopie clinique SABRAZÈS	maladies des enfants MOUSSOUS
Anatomie PICQUÉ	Chimie biologique et médicale. DENIGES
Anatomie générale et histologie G. DUBREUIL	Physique pharmaceutique SIGALAS
Physiologie PACHON	Médecine coloniale et clinique
Hygiène AUCHÉ	des maladies exotiques LE DANTEC
Médecine légale et déontologie. VERGER	Clinique des maladies
Physique biologique et Clinique {	cutanées et syphilitiques .. W. DUBREUILH
d'électricité médicale BERGONIE	Clinique des maladies
Chimie CHELLE	des voies urinaires . POUSSON
Botanique et matière médicale.. BEILLE	Clinique des maladies nerveuses
Pharmacie DUPOUY	et mentales ABADIE
Zoologie et Parasitologie. MANDOUL	Clin. d'oto-rhino-laryngologie. MOURE
	Toxicologie et hygiène
	appliquée BARTHE
	MM. PRINCETEAU — GUYOT — LABAT

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie et embryologie. N... et N...	Médecine générale { DUPERIÉ
Histologie LACOSTE (chargé)	{ CREYX
Physiologie DELAUNAY	{ MICHELEAU
Anatomie pathologique. MURATET	Maladies mentales PERRENS
Parasitologie et Sciences natur"'. N...	Médecine légale LANDE
Physique biologique et médicale. RÉCHOU	{ ROCHER
Chimie biologique et médicale.. N.	Chirurgie générale { N.
	{ DUVERGEY
	{ PAPIN
Médecine générale. { PETGES	Obstétrique { PERY
{ J. CARLES	{ FAUGÈRE
{ MAURIAC	Ophtalmologie { TEULIÈRES
{ LEURET	Pharmacie { N.
	{ N.

CHARGÉS DE COURS :

Cours de Clinique dentaire	MM. CAVALIÉ
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie	J. CARLES
Cours complémentaire de Médecine opératoire	VENOT
Cours complémentaire d'Accouchements	PERY
Cours complémentaire d'Ophtalmologie	CABANNES
Cours complémentaire de Puériculture	ANDERODIAS
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale	SELIER
Cours complémentaire de démonstrations et préparations pharmaceut"	LABAT
Cours complémentaire de Chimie	RANGIER
Cours complémentaire de Vénéréologie	PETGES
Cours complémentaire de Pathologie interne	MAURIAC
Cours complémentaire de Pathologie externe	GUYOT
Cours complémentaire d'orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes	ROCHER
Cours complémentaire annexe de prothèse et rééducation profession"	GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MON BEAU-FRÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MOLIN DE TEYSSIEU

CHEF DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN-CHEF DU SERVICE RÉGIONAL DE NEURO-PSYCHIATRIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

En remerciement des nombreux conseils
qu'il nous donna lors de la préparation de
cette thèse.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ABADIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de respectueuse reconnaissance
pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant
la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

La question du traitement de la paralysie générale, comme celle de la guérison de toutes les affections réputées incurables, constitue un des problèmes qui a le plus préoccupé aliénistes et neurologistes et dont la solution maintes fois entrevue semble se dérober chaque jour davantage aux chercheurs. Bien que chaque acquisition thérapeutique nouvelle ouvre de nouveaux horizons et suscite de nouveaux espoirs, les déceptions suivent de près et viennent brutalement modérer l'enthousiasme des promoteurs de techniques inédites.

Des résultats, toujours encourageants ou très satisfaisants selon leurs auteurs, sont publiés quotidiennement d'une façon peut-être prématurée, car la suite de l'observation remise au prochain numéro du journal ou à une plus lointaine séance de la société savante, ne voit jamais le jour.

Il y a cependant danger, ainsi que le disait tout récemment, lors du centenaire de la Thèse de BAYLE, TRUELLE dans son intéressant rapport sur la thérapeutique de la paralysie générale, à répandre dans le public sans preuves démonstratives suffisantes les croyances que, par tel ou tel procédé original, on doit, sinon guérir les paralytiques du moins enrayer leur maladie de telle façon qu'ils puissent reprendre activement et librement leur vie sociale et leurs occupations antérieures. Il n'est pas inutile de défendre le public médical, peut-être plus crédule et plus confiant dans les dogmes d'allure scientifique que le gros public lui-même, contre ces engouements toujours excessifs et souvent dangereux, par une critique sévère et désintéressée des faits disparates produits à l'appui de telle ou telle conception. Notre travail vise modestement à contribuer pour une modeste part à la mise au

point, dans une revue générale, de quelques-unes des plus récentes et des plus aventureuses conceptions de l'imagination thérapeutique moderne. La critique et aussi le procès du traitement mercuriel ont été déjà à maintes reprises faits et refaits à la suite des premiers articles de BRISSAUD et de DUPRÉ en des termes fougueux et parfois dénués d'impartialité. Le dogme de la nocivité du mercure dans la paralysie générale fut admis à peu près partout et les coupables pratiques de l'emploi massif de sels solubles ou insolubles à des doses proportionnées à la gravité du processus morbide furent abandonnées.

Le salvarsan, injecté par voies veineuse ou intra-musculaire, connu avec LEREDDE une heure de gloire bien courte, et les efforts de SICARD, champion du traitement chronique d'une maladie chronique, ne parvinrent pas à convaincre les aliénistes de l'efficacité d'un médicament qui, d'ailleurs l'expérimentation le montre, ne pénétrait même pas au contact des lésions destructives du système nerveux, et, comme on le fit pour le mercure, à l'instigation de M. le Professeur ABADIE, on dut en revenir à l'emploi prudent de doses modérées précocement appliquées dans le double but et de prévenir des erreurs de diagnostic graves de conséquence et de relever l'état général en atténuant la violence de certaines manifestations parasites compliquant le tableau de la folie paralytique au début.

Devant ces insuccès, les méthodes combinées eurent la faveur : diverses substances furent associées au mercure et à l'arsenic pour agir sur ce terrain qui ne se laissait pas pénétrer, pour le rendre accessible ou plus sensible à l'effet bienfaisant du produit injecté ou ingéré ; les essais de SPENGLER, de MERGIER et de VON WAGNER procédaient de ces idées qui ont fait de leur côté l'objet d'études documentées de GARNIER, COLLOLIAN et de MARCHAND.

Plus tard, et non sans raison, sous l'influence de l'École viennoise, des idées de SEZARY, et à la suite de DONATH, PILCZ, WAGNER, WEICHBRODT, PLAUT, STEINER, ANGLADE et MOLIN DE TEYSSIEU, l'attaque spirillicide directe fut abandonnée, et l'effort thérapeutique concentré sur la recherche des modifications à apporter à l'équilibre physico-chimique du système nerveux sur lequel évolue

les lésions méningo-encéphalitiques. Les thèses bordelaises de BOULOS (1918) et de BERNARD (1921) ont repris par le détail les indications et les contre-indications de cette méthode d'allures paradoxales et en ont établi la valeur pratique limitée à des cas d'espèce et à des conditions d'application trop rarement réalisées. Elles ont indiqué les horizons qu'ouvrent ces investigations, reprises hier encore (1922) par FISCHER, heureusement engagées dans la voie prophylactique de la paralysie générale par les cures préventives de leucocytose.

Les introductions directes des sels arsenicaux au contact de l'élément nerveux malade avaient été tentées corrélativement, en Allemagne surtout, et excité l'enthousiasme par des résultats quelquefois favorables, incitant d'autres auteurs à utiliser toutes les voies d'accès possibles vers la moelle ou l'encéphale. Les travaux traitant de la question, peu nombreux à la vérité, sont restés jusqu'ici épars dans la littérature, il nous a paru intéressant de procéder à leur groupement, d'en extraire l'essentiel, d'en dépouiller le résultat et de présenter dans cette thèse dont nous devons l'idée à notre Maître M. le Professeur ABADIE, le tableau raccourci auquel nous n'osons souhaiter qu'un intérêt purement documentaire.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dès les premiers essais de traitement arsenical de la paralysie générale et de l'usage des procédés scientifiques d'investigation biologique de BORDET, GENGOU et WASSERMANN, les expérimentateurs constatèrent que, même dans les cas les plus favorables, si les symptômes cliniques paraissaient s'amender, les réactions physico-chimiques restaient définitivement irréductibles dans le liquide céphalo-rachidien, traduisant par leur fixité la permanence de l'infection nerveuse.

SICARD notamment, frappé par l'exemple d'un cas personnel dans lequel un paralytique de son service avait supporté la dose mensuelle formidable de 10 gr. 80 de salvarsan intra-veineux sans que la réaction de WASSERMANN diminuât le moins du monde d'intensité dans son liquide rachidien, reprenant des idées déjà énoncées en 1899, se lance résolument avec ses élèves GASNE et DUCROS dans la voie du traitement local du tabes.

En 1900, MARINESCO utilisait la voie arachnoïdienne au point de vue thérapeutique dans un cas de myélite qu'il tentait de modifier par injections de bleu de méthylène.

MARCHAND, en 1902, eut recours systématiquement aux injections intra-rachidiennes de mercure et d'iodure de potassium dans 7 cas de paralysie générale et note 4 améliorations manifestes. Il est aussitôt suivi dans cette voie de thérapeutique locale par OETTINGER, CLAUDE, HAMEL et PAGE.

En 1913, SICARD reprend la méthode avec le néosalvarsan, et concurremment paraissent les travaux de MARIE et LEVADITI, de

RAVAUT et de JEANSELME qui précèdent les études particulières et les revues générales de LEREDDE (1913), RAVAUT (1913 et 1920), LEHMANN (1914), LORTAT-JACOB (1914), GAINES (1917).

MARINESCO avait déjà, en 1910, antérieurement à SWIFFT et ELLIS (1912), fait usage d'un sérum salvarsanisé en injections intra-rachidiennes dont la technique devait être reprise et précisée après lui par TZANCK (1914), RYTINA et JUDD (1915), HOUGH (1916), LAFORA (1919), PAULIAN (1920), RODRIGUEZ (1920).

En 1909, BERIEL décrivait le procédé de ponction encéphalique par voie orbitaire et utilisait en 1914 cette voie pour l'introduction directe du salvarsan sous les méninges au contact des centres nerveux.

SICARD, REULLY et LAPOINTE, LEVADITI, MARIE et DE MARTEL procédaient en 1913 à des essais analogues, mais après trépanation bilatérale, chez 6 paralytiques généraux, pratiquant sans douleur deux petites craniocentèses antérieure et postérieure maintenues perméables pour de nouvelles réinjections selon la technique de MARINESCO.

L'introduction intra-ventriculaire directe ou intra-cortico-cérébrale du médicament était vers les mêmes époques tentées en France par SICARD, en Allemagne par FORSTER et BONHOEFER, et en Amérique par HAMMOND avec des résultats si peu brillants que leurs auteurs eux-mêmes ne tardèrent pas à y renoncer.

C'est l'échec même de ces méthodes dont le moindre inconvénient était de traumatiser gravement l'encéphale et de créer, en outre de l'inconvénient d'une perte de substance assez permanente, une porte ouverte à l'infection secondaire des méninges et des centres nerveux, qui incita les thérapeutes aventureux à trouver d'autres procédés d'imprégnation cérébrale.

SINCLAIR le premier, en 1917, utilisa la voie intra-carotidienne après incision des téguments pour injecter dans le torrent circulatoire la dilution d'arsénobenzol dans du sérum. Ses premiers essais abandonnés ne furent repris qu'en 1919 par ENDERLEN, puis par KNAUER, qui s'adressèrent successivement à la ponction directe de la carotide primitive pour inonder l'intérieur du cerveau d'un milieu arsénobenzolé défavorable au trépanème.

CHAPITRE II

Procédés d'introduction directe des arsenicaux au contact des centres nerveux

Ainsi que nous venons de l'indiquer cinq voies ont donc été à peu près simultanément employées pour porter le médicament spécifique au contact même des centres nerveux, ce sont :

La voie intra-rachidienne.

La voie sous-dure-mérienne.

La voie intra-cortico-cérébrale.

La voie intra-ventriculaire.

La voie intra-carotidienne.

Après avoir précisé la nature et le mode de préparation injectable, nous décrirons successivement en détail les techniques d'application de ces divers procédés, puisées à la source même des travaux originaux des auteurs qui furent les premiers à les décrire, et nous n'indiquerons que d'un mot les modifications légères apportées par chaque nouvel expérimentateur.

A) CHOIX ET MODES DE PRÉPARATIONS DES SOLUTIONS INJECTABLES

Dans tous les cas, quelle que soit la voie choisie, la nature du produit introduit était la même : il s'agissait de sels arsenicaux du type des arsénobenzols, et le plus souvent du néosalvarsan dit 914, vendu en France, en Angleterre, en Allemagne et en Amérique sous une forme commerciale analogue et avec une constitution chimique identique.

EDERLEN et KNAUER substituèrent récemment au néosalvarsan

le salvarsan sodico-argentique, qui leur a paru mieux toléré par les centres nerveux jusqu'aux doses de 10, 20 et même 25 centigrammes.

Les doses toujours faibles et oscillant aux environs de 5 milligrammes d'arsenic seront indiquées au cours de la description de chaque procédé. Les modes de dilution, variables selon les auteurs, dérivent toujours de la même nécessité biologique de constituer une solution isotonique au milieu humoral : les premiers essais furent tentés au moyen de ces quelques milligrammes de néosalvarsan dissous dans de l'eau chlorurée à 5 pour 1.000 ou dans du sérum physiologique. Mais très vite, en raison de la très faible tolérance de la cavité arachnoïdienne et des centres nerveux, on dut avoir recours au sérum sanguin additionné d'une manière directe ou indirecte du sel arsenical choisi. Cette préparation délicate des sérums salvarsanisés parfaitement réglée que nous indiquons ci-dessous permet d'obtenir des solutions stables, d'un maniement moins dangereux, les seules encore actuellement utilisées.

La salvarsanisation des sérums peut s'effectuer soit *in vivo*, soit *in vitro*.

Pour la préparation du sérum salvarsanisé *in vivo* préconisée par MARINESCO, on fait une injection intra-veineuse d'arsenic de 0,90 à 1 gramme, après s'être assuré que le malade n'a pas d'accès épileptiformes et qu'il n'offre pas de lésions des reins et du cœur. Au bout de deux à six heures, on extrait 30 grammes de sang, on le met dans la glacière. Douze heures après on enlève le coagulum et on recueille le sérum qui sera injecté dans la cavité arachnoïdienne.

La préparation du sérum médicamenteux *in vitro* pratiquée par ESCUDE, décrite par LAFORA et RODRIGUEZ, utilisée ensuite par SWIFT et ELLIS, s'effectue de la façon suivante : on extrait 150 à 180 centimètres cubes de sang des veines du bras à l'aide d'une aiguille d'un calibre de 9/10 de millimètre. On se sert d'un matras à deux ouvertures au fond duquel se trouve une tige en verre à laquelle le sang, une fois coagulé, vient adhérer en caillot de fibrine. Ce matras communique d'un côté avec

un flacon aspirateur de Potain, et de l'autre avec le tube en verre dans lequel s'emboîte l'aiguille à l'aide d'un autre tube de caoutchouc solide. On stérilise tout le matras dans l'autoclave à 120°. On ponctionne la peau, on fait un peu le vide et l'on pratique immédiatement la ponction de la veine. En deux ou trois minutes, le flacon se trouve rempli. Afin d'éviter l'entrée de l'air dans le matras, on peut mettre de la paraffine fondue ou de la celloïdine aux jointures de l'aiguille avec la gomme. Il convient de faire l'extraction à jeun, car dans le cas contraire le sérum obtenu est opalescent (grasieux). Après avoir laissé le sang en repos pendant vingt-quatre heures dans le matras, on extrait le sérum, on le centrifuge et on le rend inactif en le chauffant pendant une demi-heure à 55°. Pour préparer le sérum néosalvarsanisé, on dissout 0 gr. 15 de novarsénobenzol dans 5 centimètres cubes d'eau distillée et stérilisée. On fait ensuite le mélange dans la proportion de 1 centimètre cube de la solution de novarsénobenbol pour chaque 3 milligrammes de néosalvarsan que l'on veut mélanger au sérum. Celui-ci se répartit dans des ampoules d'une capacité de 10 centimètres cubes. Il faudra les préparer chacune à part, afin que la dose soit bien uniforme. Celles de néosalvarsan doivent être remplies tout à fait pour qu'il ne puisse rester d'air dans l'ampoule. On peut utiliser des ampoules contenant 7 milligrammes de novarsénobenzol, dose qu'on emploie en la fractionnant suivant qu'on le juge convenable.

B) VOIES D'INTRODUCTION

1° Voie intra-rachidienne. — La technique de l'injection est la même pour les deux sortes de sérum : on fait une ponction lombaire, on extrait 15 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, on mélange le sérum arsénobenzolé à 5 centimètres cubes de liquide et l'on injecte très lentement ce liquide. Avant les injections rachidiennes, le malade reçoit quatre à cinq injections intra-veineuses de novarsénobenzol (0,30).

Les intervalles entre les injections intra-rachidiennes sont de

vingt à quarante jours, pendant lesquels on fait des injections intra-veineuses.

Au début de la paralysie générale, on peut donner comme dose maxima 7 à 8 milligrammes de novarsénobenzol. Dans une période avancée de la maladie, la dose maxima devra être de 4 milligrammes.

2° Voie sous-dure-mérienne. — Pour aborder les centres encéphaliques plusieurs techniques sont encore en présence.

SICARD et REILLY emploient le procédé suivant: l'ouverture du crâne est faite à une petite distance de la ligne médiane et correspond à la partie antéro-supérieure des lobes frontaux. Comme matériel: une solution de cocaïne, un bistouri, deux pinces hémostatiques en forme de cœur, un perforateur du type LANNELONGUE, une aiguille de REVERDIN suffisent. L'incision cutanée est de 1 cent. $\frac{1}{2}$, la perforation de l'os se fait en deux à trois minutes sans la moindre douleur. L'injection est poussée très aisément et ne provoque aucune douleur. Faite à la région frontale, l'injection a une tendance manifeste à fuser vers la scissure de Sylvius.

Pour éviter la trépanation et simplifier encore la méthode des injections sous-arachnoïdiennes cérébrales, BÉRIEL a proposé un nouveau procédé. Il utilise dans ce but la cavité orbitaire en dehors du globe. Le point de départ est le bord supérieur de l'arcade orbitaire. L'aiguille pénètre verticalement, glisse contre le plafond de l'orbite et, si elle est maintenue dans le plan vertical, finit par aboutir précisément sur l'extrémité effilée de la fente sphénoïdale. La pointe du trocart est en plein dans le lac sous-arachnoïdien central, elle passe entre la paroi externe du sinus caverneux et la face interne du lobe pariétal en avant du pédoncule cérébral.

Dans l'un et l'autre procédé, on injecte au malade la même dose de sérum arsénobenzolé que par la voie sous-arachnoïdienne médullaire.

3° Voie intra-cortico-cérébrale. — Cette méthode, très peu employée, n'est qu'une variante de la précédente dont elle emprunte

les premiers temps opératoires. Après ponction de la dure-mère, SICARD, qui fut le seul à utiliser la technique en France, injecte à un $1/2$ centimètre au-dessous de la pie-mère, en pleine substance sous-corticale par conséquent, dans la région frontale antérieure droite, 3 centimètres cubes d'une solution d'eau salée à 5 pour 1.000 contenant 4 milligrammes de néosalvarsan. Il constata que le liquide reste sous-cortical, se propageant à distance dans les couches cérébrales supérieures et qu'il vient bientôt sourdre à la superficie méningée.

4° Voie intra-ventriculaire. — HAMMOND, SHARPE et SMITH sont les promoteurs de cette voie qu'ils utilisaient de la manière suivante : Sous l'anesthésie à l'éther, un petit lambeau cutané, légèrement plus large que le diamètre du trépan dont on doit se servir, est fait au niveau du bregma, à 2 cent. $1/2$ du sinus sagittal. Un volet osseux de 1 cent. $1/2$ est enlevé et la dure-mère incisée. Le trocart à pointe mousse est alors introduit en un point libre de gros vaisseaux corticaux et pénètre au-dessous et un peu en arrière dans le ventricule latéral. La tête est alors relevée de la table d'opération et 10 à 20 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien sont prélevés. La tête est à nouveau étendue et une ampoule contenant le sérum est reliée à la canule du trocart par un tuyau de caoutchouc. Le liquide entre entièrement par la force de la pesanteur et est ainsi introduit lentement. Le trocart est alors enlevé et la plaie du cuir chevelu suturée.

Pour la seconde injection et les suivantes, le cuir chevelu est injecté de novocaïne dans les régions trépanées et l'injection ventriculaire est poussée comme il est décrit plus haut. Comme le cerveau n'est pas sensible, l'anesthésie générale n'est pas nécessaire pour la seconde intervention. Le liquide céphalo-rachidien retiré avant chaque injection est envoyé au laboratoire pour examen complet.

FORSTER, et ensuite BALLANCE, avait primitivement eu recours à l'introduction du sérum salvarsanisé par ponction du corps calleux. Cette méthode présente plus de difficulté en raison de plus grandes chances de blessures du sinus ou des petits vais-

seaux méningés qui forment souvent pont entre les deux hémisphères par-dessus le sinus. Plus tard, en outre, par suite d'hypertension ventriculaire l'orifice de ponction du corps calleux reste béant et il s'échappe une assez grande quantité de liquide et de sérum médicamenteux avec le trocart lorsqu'il est retiré, mais la principale objection de la ponction calleuse est qu'elle n'est pas applicable aux injections faites sans anesthésie locale : la faux du cerveau ainsi que tout le reste de la dure-mère jouissant d'une sensibilité propre très vive. Ce sont ces considérations qui ont déterminé le choix, comme point de pénétration, des premières ou deuxième frontales qui font partie d'une zone muette du cerveau.

5° **Voie intra-carotidienne.** — KNAUER a injecté pour la première fois, avec l'agrément de la famille, du novarsénobenzol dans la carotide interne, en 1917, chez un malade atteint de paralysie générale avancée. Tout d'abord il opéra sous anesthésie. La dose oscillait de 0,45 à 0,60 dans 10 centimètres cubes d'eau récemment distillée. Un accès épileptiforme, d'ailleurs sans gravité, étant survenu après une injection de 0 gr. 60, KNAUER s'en tint dorénavant à 0 gr. 45 tous les quinze jours. Dans l'intervalle, il procédait par voie veineuse. Mais il ne put de cette façon aller au delà de quatre injections artérielles par malade, à cause des cicatrices. Il fallait dès lors essayer de passer par la carotide primitive. Mais, devant les difficultés chirurgicales qu'il rencontrait, s'efforça-t-il d'opérer directement par piqûre à travers la peau, c'est relativement facile pour la carotide primitive.

Le malade est placé sur une table, tête pendante. On tend ainsi l'artère. Un dispositif permettant de mettre la tête en contre-bas est recommandable. Après antiseptie, l'opérateur palpe l'artère avec l'index sur un certain parcours, en dedans du sterno-cléido-mastoïdien, au niveau du cartilage thyroïde. Il pénètre, sans anesthésie locale ni générale, à travers la peau, avec une aiguille fine, lentement et pique un peu contre le courant sanguin. Habituellement quand l'aiguille arrive sur l'artère elle éprouve une résistance. Dès que la pointe de l'aiguille a

pénétré dans la lumière du vaisseau, du sang rouge s'échappe par grosses gouttes pressées. On adapte alors rapidement la seringue à l'embout de l'aiguille et on injecte lentement son contenu; on peut préalablement pousser de la solution physiologique pour s'assurer que l'aiguille est bien dans l'artère. On retire ensuite l'aiguille. Quand tout se passe régulièrement il ne s'échappe du point piqué que quelques gouttes de sang. On met un petit bandage. On n'a pas à craindre d'hématome. Chez les sujets sensibles ou agités on peut recourir, avant la piqûre, à une pulvérisation de chlorure d'éthyle ou à une injection de morphine, au besoin à l'administration d'hyoscine ou à une anesthésie générale rapide à l'éther. Un mouvement brusque, au moment où l'aiguille perfore l'artère, pourrait avoir des conséquences graves.

Tous les six à huit jours, KNAUER injecte du novarsénobenzol, soit dans la carotide, soit dans une veine du coude, et il continue ainsi jusqu'à ce que la dose globale reçue soit de 4 à 5 grammes. Récemment, il a rapproché les piqûres, tous les trois jours une injection veineuse ou artérielle.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

A) INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Les indications générales des méthodes que nous venons de décrire ne diffèrent en rien de celles de toute thérapeutique. Nous avons cherché dans les observations publiées par les différents auteurs quelles pouvaient être les conditions d'âge, de sexe, de temps, de lieu et surtout de forme clinique de la maladie qui, selon eux, favorisaient le mieux l'influence heureuse du traitement local de la paralysie générale. Il paraît assez difficile de dégager de la lecture de ces travaux une règle précise et une ligne de conduite juste : les malades auxquels se sont adressés les expérimentateurs sont en effet très différents. Les uns, ceux surtout des protagonistes des méthodes intra-ventriculaire, intra-corticale, sous-dure-mérienne et intra-carotidienne, sont des paralytiques arrivés à un stade avancé de la maladie, tandis que les autres sont au contraire très légèrement touchés. C'est d'ailleurs de cette différence radicale entre les divers types de sujets traités que dérivera une grosse difficulté d'interprétation des résultats thérapeutiques : l'insuccès pouvant être dans le premier groupe imputé dans la profondeur des altérations anatomiques, et le succès pouvant ne résulter dans le second que d'une interprétation trop pessimiste de signes trop légers d'atteinte cérébrale.

Il semble cependant que tous soient d'accord sur un certain nombre de points que la simple logique faisait d'ailleurs prévoir, et qui découlent de la lecture de leurs travaux.

Les formes de début, et parmi celles-ci les formes expansives ou confusionnelles paraissent être le plus heureusement influencées, et les formes démentielles simples être comme dans tout essai thérapeutique les plus rebelles.

Le bon état général et l'absence de toutes lésions organiques sont deux conditions requises pour l'application sans danger de ces procédés.

L'existence de lymphocytose abondante dans le liquide céphalo-rachidien ne constitue pas, d'après les auteurs américains, un indice de l'inefficacité ultérieure du traitement. Il semble même que des résultats particulièrement favorables aient été obtenus dans des cas où la réaction méningée était spécialement intense, il est à noter que les cas heureux ont été surtout ceux dans lesquels la lymphocytose était d'intensité moyenne. Le nombre des éléments figurés contenus par millimètre cube de liquide céphalo-rachidien n'aurait d'ailleurs pas de valeur absolue, car il serait particulièrement variable selon le point ponctionné, et seule la teneur du liquide intra-ventriculaire importerait pour le succès du traitement. La diminution progressive et régulière du taux lymphocytaire prescrit la continuation des injections *in situ* et en fait pronostiquer la réussite. Son accroissement ou sa stabilité est au contraire de mauvais augure.

La fixité des réactions de déviation de complément dans leur forme et dans leur intensité calorimétrique serait de même une marque de l'inutilité de la persévérance dans la voie choisie.

En outre des maladies générales fébriles qui risquent d'avoir leur action propre et de fausser ainsi l'appréciation sur le résultat terminal, et des atteintes rénales graves, seule l'existence d'accès épileptiformes antérieurs, d'aptitude convulsive ou de tendances apoplectiques indique une grande prudence dans l'usage de ces méthodes spéciales.

B) ACTION PHYSIOLOGIQUE

Avant d'exposer l'action physiologique des injections de sels arsenicaux au contact médiate ou immédiat des éléments nerveux de l'homme dans un but thérapeutique, nous pensons intéres-

sant et utile de reprendre la description des expériences préliminaires pratiquées sur l'animal pour étudier le mode de diffusion des médicaments dans le système céphalo-rachidien.

Le résultat de l'expérience successive montre par quelle voie logique la cure locale de la paralysie générale, d'abord intrarachidienne, est devenue intra-ventriculaire, puis intra-carotidienne.

Cette expérimentation a été plus ou moins réalisée par tous les auteurs qui ont traité sérieusement la question, mais le protocole le plus complet qui ait été publié a été dressé par la Section de physiologie chirurgicale de l'Université de New-York sous la direction du Professeur DOUGLAS SYMMERS. C'est ce dernier que nous avons pu traduire *in extenso* et que nous résumons ci-dessous :

Les expériences furent pratiquées sur six espèces animales différentes. Dans chaque série, un sujet recevait une injection intrarachidienne, le second une injection sous-dure-mérienne, le troisième une injection intra-ventriculaire d'une solution de trypambleu. La quantité injectée variait de 2 cc. $1/2$ à 10 centimètres cubes, elle était la même pour les trois animaux de chaque série, le mode opératoire était exactement celui utilisé chez l'homme. Les animaux de chaque série étaient sacrifiés en même temps dans un délai variant de 1 à 72 heures après l'intervention.

Dans les cerveaux des animaux injectés par voie sous-arachnoïdienne, le liquide coloré injecté par la région lombaire ne parvenait pas au delà du bulbe et encore les particules bleues n'arrivaient que très lentement et en très petit nombre plusieurs jours après l'injection au niveau des circonvolutions de la base, ainsi que l'avait d'ailleurs déjà montré SICARD en 1900. La position de Trendelenburg ne facilitait nullement la pénétration de la matière colorante vers le cerveau.

Sur les encéphales traités par voie subdurale, les méninges du côté choisi étaient profondément injectées, mais le cortex correspondant n'était que faiblement coloré et il n'y avait pas de pénétration à l'intérieur des tissus bordant les sillons. Les

zones les mieux imprégnées étaient les régions postérieures de la base, du fait de la simple action de la pesanteur. La zone de diffusion sous-méningée autour du point d'impact ne dépassait pas un rayon de 4 à 6 centimètres. L'hémisphère opposé ne ressentait pas les effets de l'injection, ni dans les méninges ni ailleurs. Aucune trace de colorant ne se trouvait à l'intérieur du cerveau ni dans le ventricule de l'un ou l'autre hémisphère. La moelle cervicale et ses enveloppes étaient par contre profondément colorées, la teinte s'éclaircissait sur la moelle aux environs des premiers segments dorsaux. L'examen microscopique montrait l'absence de toute particule bleue dans l'intérieur des cellules.

Par contre, les animaux injectés par voie intra-ventriculaire montraient une pénétration complète du colorant et une distribution parfaite dans les méninges comme dans le cortex des deux hémisphères intéressant les ramifications des scissures et s'étendant au loin dans l'extrémité du lobe frontal et des bulbes olfactifs. Les ventricules eux-mêmes, le cervelet et la base du cerveau étaient profondément imprégnés. Sur la moelle, le colorant gagnait le milieu de la zone cervicale après une heure et avait pénétré à la dix-huitième heure jusqu'à la queue de cheval, intéressant les culs-de-sac méningés postérieurs et les ganglions spinaux. Microscopiquement cependant les cellules n'étaient pas atteintes.

Ces expériences menées scrupuleusement d'heure en heure et dont le détail est exposé minutieusement aboutissent donc à la conclusion que si la voie subdurale et sous-arachnoïdienne est inefficace, la voie intra-ventriculaire permet de baigner directement tous les éléments cellulaires en un temps relativement restreint (de 4 à 19 heures). Elles démontrent que la circulation du liquide céphalo-rachidien se fait à partir des ventricules latéraux dans un double sens vers la corticalité et vers la moelle. Elles indiquent aussi que la voie d'accès la meilleure et la plus rapide vers les éléments nerveux, même médullaires, reste encore la voie intra-ventriculaire.

A l'encontre de ce que l'on serait en droit d'attendre, les

réactions les plus vives ne sont pas produites par les méthodes d'apparence plus brutales et plus traumatisantes, mais bien par le procédé d'aspect le plus anodin : celui de l'injection intrarachidienne.

Les symptômes consécutifs à l'injection de sérum salvarsanisé par cette dernière voie sont assez nombreux et variables comme intensité. Deux à trois heures après l'injection apparaissent de la rachialgie, de la céphalalgie, des nausées ou des vomissements. Il se produit une élévation de la température qui atteint de 38° à 39° avec frisson initial. Si les phénomènes réactionnels provoqués sont trop intenses, il est nécessaire de faire une ponction extractive et on les verra diminuer d'intensité. De plus, au début de chaque traitement apparaît une légère augmentation des symptômes de la maladie. Cette aggravation ne dure que quelques jours. On peut constater une certaine confusion, de la difficulté pour écrire et parler. Huit ou dix jours après tous ces phénomènes ont disparu et le malade se trouve mieux qu'auparavant.

Plus rarement les aggravations sont persistantes et on obtient le tableau d'une véritable réactivation morbide du type **HERXHEIMER** avec accroissement de l'intensité de toutes les réactions physico-chimiques humérales au niveau du sang et du liquide céphalo-rachidien.

Avec la voie sous-arachnoïdienne, tout se bornerait à quelques douleurs de tête survenant de trois à cinq heures après l'intervention et à une élévation de température peu accusée, ne se manifestant que le lendemain, avec frissons et transpiration et se résolvant en quarante-huit heures. L'apparition d'ictus épileptiformes et même de monoplégies ne semble cependant pas exceptionnelle, ces accidents sont d'ailleurs transitoires et ne constituent pas, d'après les auteurs, une raison suffisant à entraver la continuation du traitement, au cas où l'amélioration se manifesterait du côté de l'état mental et surtout des réactions biologiques.

La voie sous-orbitaire paraît donner toujours dès son emploi un trouble plus considérable : l'état mental paraît s'aggraver, la

température monte, les hallucinations se montrent, le délire est plus intense et souvent on assiste au développement d'un épisode confusionnel grave avec manifestations convulsives du type épileptique, mais dès le lendemain tout rentre dans l'ordre et l'amélioration attendue se manifeste. L'hémorragie intra-orbitaire, souvent suivie d'hématome, est, de l'avis de ceux qui ont usé du procédé, une complication obligatoire mais banale de la traversée d'une région riche en petits vaisseaux.

Ce sont encore les ictus épileptiformes qui dominent la scène au cours des injections intra-rachidiennes, ils surviennent quelques instants après l'injection, s'accompagnant de frisson, de malaise et de faible ascension thermique, ils ne se manifestent souvent qu'après la seconde ou troisième intervention ou la progression des doses, semblant indiquer qu'il s'agit d'accidents toxiques et non de troubles apparentés aux chocs anaphylactiques.

Les suites de l'opération sont, par contre, particulièrement bénignes dans la ponction frontale suivie d'injection intra-ventriculaire de sérum salvarsanisé selon la technique d'HAMMOND et SHARPE. Ces deux auteurs insistent tout spécialement dans leur travail sur l'absence complète de réaction générale et locale après utilisation de leur procédé. Une légère élévation de température et un peu de céphalée sont les seuls signes qui révélaient au patient l'intervention qu'il venait de subir, le pouls restant toujours normal, même dans le cas unique où la fièvre avait atteint un degré notablement élevé, fait paradoxal qui n'a pas cessé d'intriguer fortement les physiologistes. Chez la majorité de leurs opérés, ils ne notèrent aucune sorte de réaction et ceux-ci purent quitter le lit avant quarante-huit heures.

Ce silence absolu du cerveau et des ventricules sous l'action d'un trocart et d'une masse de liquide de formule étrangère paraît avoir des raisons d'ordre topographique auxquelles nous avons fait allusion dans un précédent chapitre. L'absence de sensibilité propre de la zone frontale et l'imperméabilité des cellules épendymaires, qui restent indifférentes à une injection qui n'est d'ailleurs pas activement toxique, sont les principales

causes de ce calme déconcertant, qui contraste avec les réactions bruyamment douloureuses consécutives à la ponction du corps calleux.

La faible dose de médicament introduit et sa grande dilution mettent la substance nerveuse à l'abri des altérations profondes que la nécropsie n'a jamais révélées dans les cas défavorables. A l'encontre de ce qui se passe dans les essais d'injection intracortico-cérébrale avec laquelle SICARD put constater un foyer de nécrose sous-corticale de la région injectée intermédiaire aux substances grises et blanches, décollée, oedémateuse, avec pourtour méningé congestionné, il n'existe pas d'atteinte cellulaire, et, ceci nous paraît mériter quelques réserves, le passage même répété de l'instrument ne provoquerait pas de réaction névroglique appréciable.

CHAPITRE IV

Etude critique des résultats thérapeutiques

Une étude critique complète des résultats thérapeutiques des méthodes de traitement local de la paralysie générale comporterait la publication intégrale des observations des auteurs, et aussi celle d'un examen ultérieur de leurs malades.

La première chose nous eût été possible, car le nombre de cas publiés est encore limité, mais l'interprétation de l'état dans lequel sont les sujets qui ont fait l'objet des notes publiées n'est pas à notre portée, et malheureusement aucun travail n'existe pour confirmer à distance les résultats acquis dans l'application du traitement.

Notre étude se bornera donc à l'examen des documents cliniques qui ont pu être en notre possession et nous chercherons à en dégager une opinion motivée, sinon une conclusion ferme et une indication pratique. La reproduction *in extenso* d'observations qui ont déjà vu le jour nous a paru inutile, nous indiquerons pour celles que nous ne résumerons pas les références exactes ou tout au moins la source. Il est d'ailleurs notable que, sauf dans le travail de LAFORA, dans celui de KNAUER et d'HAMMOND, la précision des détails manque dans les histoires cliniques relatées, et le vague même des textes ne permet guère une discussion utilement basée.

A bien examiner de près les résultats même immédiats, on peut dès l'abord se défendre d'un enthousiasme excessif, car quelque encouragés que puissent se dire les auteurs par quelques modifications dans l'état de leurs malades, il ne paraît pas que leurs conclusions soient radicales et que leur ton soit bien assuré.

Le rapide bilan des différentes méthodes peut être résumé globalement en quelques chiffres dont nous scruterons plus loin le détail.

La voie intra-cortico-cérébrale n'a été empruntée qu'une fois par SICARD, elle a été suivie de mort rapide. La voie sous-dure-mérienne, soit après trépanation avec SICARD et REUILLY, soit après ponction intra-orbitaire avec BÉRIEL, si elle ne comporte pas d'accident immédiatement mortel ne compte pas non plus aucun succès positif et surtout durable. Il est bien à son sujet parlé de tolérance admirable des injections, d'innocuité parfaite du procédé, d'absence d'aggravation, mais les protagonistes eux-mêmes proclament que leurs tentatives « sont de date trop récente pour que l'on puisse formuler une appréciation thérapeutique à leur égard. »

Nous allons passer rapidement en revue les mémoires sur le traitement intra-rachidien de la paralysie générale et nous indiquerons les résultats thérapeutiques obtenus par les différents auteurs.

A. MARIE et LEVADITI ont présenté, à la séance du 28 novembre 1913 de la Société médicale de Paris, 14 observations de paralytiques généraux. Les résultats n'ont pas été heureux : 6 malades sont morts au cours du traitement, les auteurs n'ont noté chez les autres aucune amélioration physique de la maladie et ont remarqué seulement que certains sujets agités se calmaient sous l'influence du traitement.

LEHMANN, dans sa thèse, a publié 3 observations de paralytiques généraux traités par RAVAUT. Des améliorations des troubles psychiques ont été observées : les troubles de la parole et de la mémoire ont été nettement améliorés chez deux, légèrement chez le troisième. Une diminution considérable du taux de l'albumine a été constatée chez les deux premiers malades, la réaction de Wassermann n'a pas été recherchée régulièrement dans le liquide, RAVAUT ayant constaté que son intensité variait parallèlement au taux de l'albumine et qu'elle était négative dans un liquide dont la réaction albumineuse était normale.

La thèse de TZANCK contient 6 observations de paralytiques

généraux soignés dans le service du docteur BEURMANN à l'hôpital Saint-Louis, par la méthode combinée intra-veineuse et intrarachidienne. Chez les 6 malades, il a été constaté une amélioration clinique très nette, malheureusement les observations sont beaucoup trop récentes pour permettre de tirer une déduction quelconque. La diminution du taux leucocytaire a été manifeste, mais le Wassermann et la réaction albumineuse n'ont point été influencés.

Sur 7 malades traités par la voie intra-rachidienne, MYERSON n'a noté la disparition des réactions humérales et une rémission complète des symptômes de la maladie que dans un cas. D'autres cas ont été légèrement améliorés, la plupart sont demeurés sans changement.

LEVADITI, MARIE et DE MARTEL ont injecté du sérum salvarsanisé à deux paralytiques généraux, la réaction a été intense au début, les malades ont été sensiblement améliorés, surtout le second dont la paralysie générale était moins avancée que celle du premier.

MARINESCO et MINEA ont constaté chez les 17 malades qu'ils ont traités une notable amélioration des troubles psychiques, mais les signes physiques et les réactions humérales (Wassermann, lymphocytose) n'ont point été modifiés.

LORTAT-JACOB et PARAF qui ont traité deux paralysies générales n'ont obtenu ni amélioration légère, ni régression des symptômes.

HOUGH rapporte l'observation de 9 cas où il a obtenu quelques améliorations de l'état mental, une diminution de la lymphocytose rachidienne, parfois une modification du Wassermann.

JEANSELME, VERNES et BLOCH ont traité 4 paralytiques généraux, l'emploi trop récent des injections sous-arachnoïdiennes (deux mois et demi) ne permet de rien préjuger en ce qui concerne une amélioration clinique possible, mais bien que ces injections n'aient pu encore modifier la réaction de Wassermann, elles ont agi manifestement sur le liquide céphalo-rachidien (diminution du nombre des lymphocytes, tendance à l'abaissement du taux de l'albumine).

MAPOTHER et BEATON ont constaté, chez les 4 malades qu'ils ont soignés, peu de modifications favorables de l'état mental, quelques transformations des signes physiques, le Wassermann sérique et céphalo-rachidien demeurant aussi fortement positif qu'avant.

MARINESCO publie, dans la *Revue neurologique* de 1919, les observations de 3 paralytiques généraux : le premier malade a présenté une amélioration notable; le second, après une rémission de quelques mois, a été interné dans un asile d'aliénés à cause des troubles mentaux qu'il a eus plus tard. Chez le troisième, l'auteur a noté une amélioration du délire et de l'agitation et un changement notable des réactions biologiques.

RODRIGUEZ a traité 2 paralytiques généraux à la période d'invasion et 2 à la période d'état. Chez les deux premiers malades, une amélioration très légère s'est produite, tandis que chez les deux autres les signes physiques et psychiques ne furent point amendés.

LAFORA, après avoir publié 10 observations choisies et dont la lecture semble faire prévoir une conclusion plus optimiste, déclare qu'après la phase préparalytique le succès reste douteux et ne peut être obtenu que d'une façon transitoire, au prix de la continuation très régulière d'un traitement durant plusieurs mois.

SACHS, dans un mémoire publié dans le *Journal of the American medical Association*, fait la critique des injections intraspinales. Son avis est formel : le salvarsan intra-rachidien ne présente aucun avantage sur l'intra-veineux, il le considère comme dangereux. Chez les malades qu'il a traités il a obtenu quelques rémissions, mais chez la plupart la paralysie générale a poursuivi sa marche implacable malgré un nombre considérable d'injections lombaires.

STOKES et OSBORNE ont injecté du sérum arsénobenzolé à 10 paralytiques généraux. Chez 5 malades la réaction de Wassermann du liquide céphalo-rachidien est devenue négative, en même temps que la lymphocytose était réduite à un minimum. Chez 3 de ces malades, examinés plusieurs mois après le traitement, les altérations du liquide n'avaient pas reparu.

BYRNES, LEGENDRE, OGILVIE, COTTON, RYTINA et JUDD, HAMILL, GAINES, KEIDEL, MOORE, STENVERS ont aussi publié des mémoires sur les modes de traitement local de la paralysie générale, mais aucun de ceux-là ne contenant d'observation personnelle, il ne nous a pas paru utile de les résumer.

Les statistiques les plus favorables sont à la vérité celles de KNAUER et de HAMMOND, obtenues par usage des voies intra-ventriculaire et intra-carotidienne.

L'auteur allemand a traité 18 malades par injection de sérum salvarsanisé dans la carotide primitive : 2 ne furent pas amenés et la déchéance continua, l'un mourut cinq mois après, l'autre douze mois après le début de la maladie. Tous les autres présentèrent une amélioration si remarquable que dans 10 cas la reprise du travail fut possible et que 7 purent quitter l'hôpital.

Sans fournir de chiffres, l'inventeur américain de la ponction ventriculaire affirme, après publication d'une douzaine d'observations favorables, que la méthode a la plus grande chance de provoquer dans tous les cas un arrêt permanent des symptômes d'autant plus probable que le traitement sera précoce, mais appréciable même dans les cas les plus graves.

* * *

Tels sont, dans leur ensemble, les résultats obtenus pour chacun des tenants des différentes méthodes de cure locale de la paralysie générale ; il importe de les analyser dans leur détail et de mesurer le crédit qui doit leur être accordé avant d'en conseiller l'usage et la généralisation.

Il apparaît dès l'abord qu'une longue discussion ne soit pas nécessaire pour établir le peu de valeur pratique, sinon le danger de l'usage des voies intra-cortico-cérébrale, sous-dure-mérienne et intra-orbitaire. Trop d'arguments physiologiques, cliniques et thérapeutiques militent contre ces pratiques abandonnées par leurs promoteurs eux-mêmes pour que les rares cas très douteux d'arrêt transitoire du processus morbide méritent discussion. Il nous suffira de confirmer leur désuétude précoce qui porte leur condamnation.

A l'épreuve du temps et de l'expérience d'autrui, trois modes de traitement local paraissent avoir gardé une valeur clinique : ceux qui empruntent les voies intra-carotidienne, intra-rachidienne et intra-ventriculaire, nous allons en discuter les mérites particuliers et comparatifs en examinant de plus près les faits favorables qui sont comptés à leur actif.

Les 10 cas heureux de KNAUER relatés en détail en 1919, au n° 23 de la *Semaine Médicale* de Munich, doivent tout d'abord être réduits de 2 cas où l'amélioration notée fut obtenue par la combinaison des deux méthodes locale et pyrétogénétique.

8 cas valables seulement restent donc au compte de la cure par le sérum salvarsanisé poussé vers les centres nerveux par le chemin des carotides. Sur les 8 malades améliorés, 7 seulement furent aptes à quitter l'asile et le dernier dut y être conservé en raison de l'insuffisance de sa guérison. La réaction de Wassermann devint négative dans le sang chez 6 sujets, elle s'atténua dans le liquide céphalo-rachidien et devint négative dans 3 cas. Le taux de l'albumine diminua de même dans le dit liquide. Toutes les réactions biologiques (Nonne, Vernes, Wassermann, etc.) furent abolies dans 4 cas seulement. Parmi ces 4 malades, 1 rechuta au bout de six mois; et 3 enfin présentèrent, selon le mot de l'auteur, « une rémission d'une durée si considérable qu'elle permet d'escompter mieux encore ».

Les documents les plus démonstratifs de la valeur curatrice des procédés d'intervention locale dans la paralysie générale sont sans conteste ceux versés au débat par LAFORA, dans son intéressant article de la *Revue neurologique* paru en août 1919, où il résume le fait de son expérience du traitement intra-rachidien de la syphilis nerveuse par les sérums salvarsanisés, appuyés d'observations choisies parmi les plus probantes de la série. Nous résumons les quatre jugées par l'auteur comme particulièrement démonstratives pour servir de justification aux critiques qu'elles pourront soulever dans la suite.

OBSERVATION I

Homme trente-neuf ans, marié. Syphilis à vingt-six ans, peu soignée. Trois enfants, un mort à vingt jours d'ictère des nouveau-nés, le second à sept ans de méningite spécifique, le troisième a actuellement douze ans et semble normal. Wassermann négatif. Le malade commença à présenter, il y a environ trois ans, des symptômes neurasthéniques. Survint en septembre 1916 une phase d'excitation violente avec délire des grandeurs et de persécutions qui obligèrent à l'interner en octobre dans une maison de santé avec le diagnostic de paralysie générale. L'excitation s'amenda rapidement, mais à la sortie, sur la fin de 1916, il laissait encore voir de nombreuses idées de grandeur, raison pour laquelle il fut considéré comme dangereux. Une rémission spontanée s'était donc instituée chez lui dans un état de mégalomanie et de délire modéré de persécutions, il ne s'était point modifié pendant les derniers mois de son séjour dans la maison de santé. Le Wassermann du sang était fortement positif. L'analyse du liquide céphalo-rachidien accusait une lymphocytose de 60 cellules par millimètre cube, Wassermann fortement positif. L'examen du malade montre : pupilles rigides en myosis, langage normal, réflexes tendineux exaltés, mémoire et attention normales, orientation bonne. Il raisonne bien quoiqu'en déviant souvent de la conversation pour s'abandonner à ses idées de grandeur et de persécution. Il n'a pas conscience nette de sa maladie, se croyant en meilleure santé et plus fort que jamais et considérant tout traitement comme inutile. Il écrit bien et d'une façon coordonnée. Son humeur s'exalte facilement et présente une certaine variabilité, car il se prend quelquefois à pleurer. Il est toujours triste et sa figure manque considérablement d'expression mimique.

Cours de la maladie. — Une amélioration très sensible a paru dès le troisième mois du traitement. Les monomanies de grandeur et de persécution ont totalement disparu. La figure redevient expressive et il ne restait, comme unique symptôme clinique, que la rigidité pupillaire. Ce symptôme s'est également amélioré avec le temps, car le myosis intense qu'il montrait avant a presque disparu et les pupilles réagissent quelque peu. En avril 1917, le liquide céphalo-rachidien accusa : 3 cellu-

les, Wassermann négatif. Pendant la saison d'été en 1917 il ne prit que des injections intra-veineuses, on constata que l'état du liquide céphalo-rachidien avait quelque peu empiré : 30 cellules, le Wassermann continuait à être négatif. En novembre 1917, après deux injections intra-veineuses, la lymphocytose retombe à 7 cellules, le Wassermann est également négatif. Dans la suite il reçoit une injection intra-rachidienne tous les trois mois avec quelques autres intra-veineuses dans les intervalles, et le liquide s'est maintenu normal dans les deux analyses effectuées. On ne remarque aucun trouble dans l'état mental, le malade dit qu'il se porte mieux que depuis bien des années ; il a repris les occupations habituelles de sa profession (avocat) qu'il exerce avec succès. En mars 1919 l'examen mental ne relevait aucun déficit, l'analyse du liquide céphalo-rachidien était normale, le Wassermann du sang était négatif.

OBSERVATION II

Homme de soixante et un ans ; syphilis à vingt-trois ans, peu soignée. Il remarqua il y a deux ans qu'il devenait neurasthénique, de mauvaise humeur, il se plaignait d'insomnies persistantes, raison pour laquelle il a consulté plusieurs médecins qui le traitèrent sans résultat comme artério-scléreux. Huit mois après, il présentait un léger trouble de langage et un défaut de mémoire, l'analyse du sang (Wassermann très fortement positif) et celle du liquide nous confirmèrent que nous étions en présence d'une paralysie générale dans la période pseudo-neurasthénique. Le liquide a 82 cellules par millimètre cube, Wassermann très fortement positif. La première injection intra-rachidienne produisit une réaction intense qui le priva de connaissance pendant deux jours, il s'améliora ensuite rapidement. Après cinq injections intra-rachidiennes le liquide n'avait plus que 10 cellules, le Wassermann continue à être positif. Cliniquement parlant, il se trouve mieux ; il dort six heures. L'état s'aggrave malgré la continuation du traitement, le malade présente quelques états paralytiques, il perd la mémoire et est parfois confus. Après la seizième injection intra-rachidienne, le 14 juin, l'analyse du liquide donna 10 cellules, Wasserman négatif. Les pupilles sont inégales mais réagissent bien, l'intelligence est bonne. Le 6 février

1919, le liquide donne pour résultat 26 cellules et Wassermann légèrement positif. Au point de vue intellectuel, on constate un peu de confusion et un peu de perte de mémoire de fixation, le caractère est un peu plus excitable qu'avant, le langage est légèrement lent mais il vaine en général les phrases d'épreuve.

OBSERVATION III

Homme de vingt-huit ans, syphilis à dix-huit ans, peu soignée. Depuis novembre 1917, il était nerveux, pleurait parfois et présentait une certaine confusion mentale. En janvier 1918 il se trouve très excité avec grande euphorie et mégalomanie, il écrit des plans fantastiques de paix mondiale et d'union des nations ; on ne constate chez lui aucun déficit mental, le langage est ataxique, l'écriture très troublée. Les pupilles réagissent normalement, le Wassermann du sang est fortement positif ; l'analyse du liquide céphalo-rachidien donne 47 cellules par millimètre cube et un Wassermann positif. En deux mois, il reçoit trois injections intra-rachidiennes et quelques intra-veineuses : tous les symptômes psychiques diminuent et le malade se trouve cliniquement presque guéri. Après sept injections, l'analyse du liquide donnait 8 cellules et un Wassermann positif. L'irascibilité qu'il avait encore à la première époque de l'amélioration a disparu, le langage et l'écriture sont revenus normaux. Le 11 octobre 1918, après trois mois d'interruption de traitement intra-rachidien, l'analyse du liquide accusa 3 cellules et un Wassermann faiblement positif. Le mois suivant, il présente une légère récurrence clinique et le liquide montre le Wassermann positif.

OBSERVATION IV

Homme de trente-six ans, marié, syphilis à vingt-sept ans. Depuis avril 1917, il maigrissait et présentait une fièvre constante ; un an après il est pris d'excitation, d'hallucinations auditives constantes, le langage est un peu ataxique, les réflexes exaltés, les pupilles sont inégales mais réagissent, le Wassermann du sang est positif, l'analyse du liquide céphalo-rachidien donne 13 cellules et un Wassermann fortement

positif. Dans les commencements du traitement la maladie continua à progresser, le malade devint fort excité. A la deuxième injection intrarachidienne il se calme et commence à raisonner, le langage est redevenu normal ; vers la fin du mois de juin 1918 il présente une légère excitation qui disparaît rapidement ; en juillet son état mental est normal, sauf quelques restes de mégalomanie qui lui passent complètement en août. Son traitement est interrompu pendant deux mois, les hallucinations auditives réapparaissent, le malade redevient fortement excité. A grand'peine on arrive à pouvoir le traiter et son amélioration a fait de grands progrès en quatre mois : les hallucinations ont presque totalement disparu, mais le malade éprouve une légère perte de mémoire ; l'analyse du liquide céphalo-rachidien, faite en février 1919, donna 18 cellules et un Wassermann légèrement positif.

Après lecture de ces quatre observations types de l'effet favorable du sérum salvarsanisé introduit directement dans le liquide rachidien, il ne semble pas, malgré l'avis de leur auteur, que la conviction puisse être définitivement entraînée.

La première est incontestablement l'histoire clinique d'un beau succès qui mérite cependant quelques réserves. Bien qu'il s'agisse là d'un syndrome paralytique, le diagnostic en peut être suspect, tant en raison de la présence inusitée d'idées tenaces de persécutions que surtout de l'absence de signes positifs de démence et d'altération véritables du fonds intellectuel, seules caractéristiques de l'atteinte parenchymateuse propre à la maladie de BAYLE. Ce cas, auquel la rémission spontanée peut être objectée, n'en reste pas moins un solide argument à l'appui de l'enthousiasme de l'auteur.

Il n'en est pas de même des deux dernières qui sont des succès contestables et temporaires, où seuls les phénomènes d'excitation et de confusion surajoutés se sont modifiés, laissant intact le fonds démentiel. Quant à la deuxième, nul ne nous taxera de sévérité excessive si nous nous refusons à compter comme cas de paralysie générale un syndrome d'affaiblissement démentiel survenant chez un homme de soixante et un ans, trente-deux ans après une syphilis dont l'action défavorable sur les vaisseaux

encéphaliques n'est que trop connue. Il est à noter d'ailleurs que là encore seul l'élément délirant s'est modifié, tandis que la démence continuait à évoluer.

Le mémoire d'HAMMOND et SHARPE paru en juillet 1917 relate des observations recueillies dans le courant de 1915. Leur interprétation en reste délicate, car il y existe une étrange discordance entre la précision de la description de signes somatiques ou biologiques et l'imprécision des tableaux cliniques au point de vue purement psychiatrique. Cinq de leurs cas peuvent seuls être retenus en raison de la permanence des améliorations obtenues. Il nous est permis de regretter qu'il ne nous soit pas possible de savoir exactement, par des examens comparatifs, en quoi consistent les dites améliorations, qualifiées par les auteurs de « changement définitif vers le mieux, d'arrêt définitif des symptômes rendant le malade capable de choses dont il était auparavant incapable. »

Il n'est pas douteux par contre que les observations présentent au point de vue biologique le plus grand intérêt, puisque dans toutes on vit sous l'influence du traitement la réaction de Wassermann disparaître dans le sang et s'atténuer considérablement dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que le nombre des éléments figurés contenus dans les liquides rachidien et ventriculaire tombait de 75 et de 120 à 10 et 15, puis à 5 après la troisième injection intra-ventriculaire.

*
* *
*

Tel est le bilan des faits incontestablement favorables aux procédés nouveaux de traitement local de la paralysie générale que la littérature a recueillis jusqu'à ce jour. Le nombre de ces faits est si réduit qu'il ne paraît pas s'opposer à celui des accidents graves relatés soit par les promoteurs des méthodes, soit surtout par leur continuateur. Aussi sera-ce la première conclusion que nous tirerons de ce travail, celle du danger de l'application courante de ces procédés dans tous les cas où la certitude du diagnostic n'est pas absolue et dans ceux où l'allure de la

maladie peut laisser espérer une évolution torpide ou une tendance spontanée à la rémission des symptômes.

Ces procédés, d'une technique d'ailleurs délicate, ne peuvent donc être considérés que comme des procédés d'exception, difficilement utilisables, en raison précisément de leurs dangers, en dehors du milieu hospitalier, et par conséquent aux périodes les plus précoces de la maladie où ils auraient le plus de chance d'agir avec efficacité.

Leur action, quand elle se montre, paraît porter surtout sur l'appoint délirant et confusionnel qui n'appartient à la paralysie générale qu'à titre accessoire, elle se fait faiblement sentir, et cela se conçoit, sur le trouble démentiel propre à la maladie. Cette action est d'ailleurs commune à presque toutes les méthodes thérapeutiques prônées jusqu'à ce jour dans la méningo-encéphalite diffuse syphilitique. Le seul bénéfice effectif qui en ait été retenu dans quelques cas est l'arrêt ou tout au moins un ralentissement très appréciable de la progression de l'affaiblissement intellectuel, et partant des processus d'altération parenchymateuse.

L'existence de longues rémissions spontanées dans la paralysie générale, bien connues des aliénistes, reste enfin la plus grave objection qu'il est toujours utile d'opposer à l'enthousiasme excessif et prématuré d'inventeurs de méthodes, aux résultats desquels il manque encore le recul du temps pour acquérir une valeur positive incontestable.

Malgré l'indigence de ses fins, l'œuvre mérite néanmoins de rester comme un essai digne d'éloges dans la recherche aride de la guérison des maux incurables. La hardiesse de ses moyens procède de la forme la plus haute de l'esprit de curiosité scientifique. Les quelques succès qu'elle a obtenus resteront garants de l'idée qu'il est juste de s'essayer parfois à réaliser l'hypothèse, seule génératrice des grandes découvertes.

CONCLUSIONS

I. — L'incurabilité de la paralysie générale confirmée a suscité, durant ces dernières années, en France et surtout à l'étranger, l'emploi de méthodes de traitement local, par introduction directe du médicament au contact des lésions causales de la maladie.

II. — Les résultats de l'expérimentation physiologique montrent que l'imprégnation médicamenteuse profonde de l'élément nerveux, recherchée par les voies intra-rachidienne, sous-dure-mérienne et intra-cortico-cérébrale, n'était réellement atteinte que par les voies intra-carotidienne et intra-ventriculaire.

III. — Le médicament de choix pour l'utilisation de ces méthodes paraît être le salvarsan sodico-argentique, de préférence au néo-salvarsan, en suspension dans des sérums humains préparés selon les techniques de MARINESCO et de LAFORA qui semblent avoir une valeur comparable.

IV. — Les essais thérapeutiques sur l'homme font rejeter comme trop dangereuses les méthodes intra-cortico-cérébrale, sous-dure-mérienne et intra-orbitaire.

V. — Les résultats thérapeutiques obtenus jusqu'ici semblent établir que la méthode intra-rachidienne a une efficacité plus grande dans les formes de début de la maladie et qu'au contraire la méthode intra-ventriculaire est aussi active à tous les stades.

VI. — Les travaux publiés jusqu'à ce jour n'étant pas appuyés d'observations suffisamment prolongées, il est encore impossible

de porter un jugement définitif sur la valeur réellement curative de la méthode locale dans la thérapeutique de la paralysie générale.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

J. ABADIE.

Vu :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 6 juillet 1922.

Le Recteur de l'Académie,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BABONNEIX. — Traitement de la syphilis nerveuse. *Monde méd.*, 1^{er} décembre 1920, p. 417.
- BAMBARREN. — Sur l'étiologie et le traitement spécifique de la paralysie générale. *Cronica medica de Lima*, décembre 1917 et mai-juin 1918. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1918, n° 4.
- BÉRIEL. — Les données récentes sur la paralysie générale et la recherche d'une thérapeutique. *Lyon médical*, 11 janvier 1914, p. 84.
- Note pour servir à l'étude des injections arachnoïdiennes dans la syphilis nerveuse : injections lombaires et injections intra-craniennes. *Bull. Soc. des hôp. de Paris*, 23 janvier 1914.
- La ponction encéphalique par la voie orbitaire. Ses applications cliniques et thérapeutiques. *Lyon chirurgical*, 1^{er} août 1909 et Soc. méd. des hôp. de Paris, 30 janvier 1914.
- BERNARD. — Exposé critique des récents traitements de la paralysie générale par la méthode pyrétogénique. Thèse de Bordeaux 1921.
- BRAHIC. — Du diagnostic et du traitement précoce de la paralysie générale. Thèse de Montpellier 1921, n° 134.
- BROCQ. — Réflexions d'un praticien à propos du traitement de la syphilis. *Presse méd.*, 17 mai 1922, n° 19, p. 421.
- BYRNES. — The intradural administration of mercurialized serum in the treatment of cerebral spinal syphilis. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, décembre 1914.
- CARLILI. — Diagnostic et traitement de la syphilis du système nerveux central. *The Lancet*, vol. CXCIV, n° 2, p. 243, 16 février 1918. *Rev. neurol.*, 1920, p. 511.
- CHAUVET. — Traitement de la paralysie générale au début. *L'Hôpital*, 1^{er} janvier 1919.
- COTTON. — The treatment of paresis and tabes dorsalis by salvarsanized serum. *Amer. Journ. of Insanity*, 1915-1916.
- COTTON et STEVENSON. — Traitement intra-cranien de la paralysie générale. *Journ. of nervous and mental Diseases*, vol. XLII, n° 4, avril 1918. *Rev. neurol.*, décembre 1919, p. 983.

- DAMAYE. — Traitement de la paralysie générale. *Progrès médical*, 1914, p. 270.
- DIDE et MIRC. — La paralysie générale et son traitement. Réunion neurol., 9-10 juillet. *Rev. neurol.*, 1920, p. 743.
- DOYEN. — Traitement de la paralysie générale par les injections sous la dure-mère cérébrale. *Compte rendu de la Soc. de Biologie*, 1914, p. 342.
- DUPRÉ. — Ponction cérébrale et paralysie générale. *Journ. méd. français*, 1914, p. 49.
- FORDYCE. — Syphilis of the nervous system. *Med. Record*, 1916.
- GAINES. — La médication intra-spinale dans le traitement des affections syphilitiques du système nerveux. *Medical Record*, vol. XCI, n° 24, p. 1034, 16 juin 1917. *Rev. neurol.*, avril 1920, p. 396.
- HAMILL. — The intracranial treatment of paretic demantia. *Illinois med. Journ.*, Chicago, 1915, p. 244.
- HAMMOND, SHARPE et SMITH. — Traitement de la paralysie générale par des injections de salvarsan dans le ventricule latéral. *Journ. Americ. med. Assoc.*, 7 juillet 1917, p. 23. *Rev. neurol.*, 1919, p. 983.
- HOUGH (William). — Injection intra-rachidienne de sérum salvarsanisé dans le traitement de la syphilis du système nerveux y compris le tabes et la paralysie générale. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, vol. LXII, n° 3, p. 183, 17 janvier 1914. *Rev. neurol.*, 1916, p. 121.
- JEANSELME, VERNES et BLOCH. — Réactions humorales dans le tabes et la paralysie générale. Injections sous-arachnoïdiennes de néosalvarsan. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, an XXIX, p. 792. 12 décembre 1913. *Rev. neurol.*, 1916, I, p. 227.
- KEIDEL et MOORE. — Traitement de la syphilis nerveuse par la voie intrarachidienne. *Bull. of the John Hopkins Hospital* (Baltimore). Tome XXXI, n° 358, novembre 1920. *Presse méd.*, 5 février 1921, p. 111.
- KNAPP. — The treatment of paresis by intraventricular injections of diarsenobenlized serum, with presentation of case. *Boston med. et surg. Journ.*, 1916, p. 24.
- KNAUER. — *Munch. med. Woch.*, n° 23, 1919.
- LAFORA. — Traitement intra-rachidien des affections syphilitiques et parasymphilitiques du système nerveux. *Rev. neurol.*, 1919, p. 623.
- LEGENBRE. — Etude critique sur les résultats du traitement spécifique dans les cas de tabes et de paralysie générale. Thèse de Paris 1914. *Rev. neurol.*, 1916, II, p. 278.
- LEHMANN. — Etude sur les injections intra-rachidiennes de néosalvarsan. Thèse de Paris 1914, n° 284.

- LEREDDE. — Premières recherches sur le traitement de la paralysie générale par le néosalvarsan. *Bull. de la Soc. franç. de dermatologie*, 3 juillet 1913, p. 365.
- Traitement de la paralysie générale par l'arsénobenzol. *Soc. de méd. de Paris*, 22 novembre 1913. *Rev. neurol.*, 1914, I, p. 660.
- Le traitement de la syphilis cérébrale, ce qu'il est, et ce qu'il devrait être. *Journ. des praticiens*, avril 1918.
- La méthode normale du traitement de la syphilis nerveuse. *Monde méd.*, mai 1921, n° 583, p. 129.
- LEREDDE et JUQUELIER. — Traitement des encéphalopathies par le néosalvarsan. *Bull. de la Soc. clin. de méd. mentale*, p. 324, 17 novembre 1913. *Rev. neurol.*, 1916, II, p. 61.
- LEVADITI, MARIE et DE MARTEL. — Traitement de la paralysie générale par injections de sérum salvarsanisé sous la dure-mère cérébrale. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 13 décembre 1913, p. 567. *Rev. neurol.*, 1914, I, p. 658.
- LÉVY-BING, GERBAY et DAGNAN-BOUVERET. — Les injections intra-rachidiennes de novarsénobenzol dans la syphilis nerveuse. *Ann. des maladies vénériennes*, juillet 1918, p. 401.
- LONG. — Du traitement de la neuro-syphilis. Réunion neurol., 9-10 juillet 1920, *Rev. neurol.*, 1920, p. 714.
- LORTAT-JACOB et PARAF. — Les injections intra-rachidiennes de néosalvarsan dans le tabes et la paralysie générale. *Bull. et Mémoires de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 juillet 1914, p. 272. *Rev. neurol.*, 1916, II, p. 278.
- MAHAIM. — Traitement de la syphilis par le néosalvarsan. Séance clinique de la Soc. vaudoise de méd. *Revue méd. de la Suisse romande*, p. 293, juin 1919. *Rev. neurol.*, 1920, p. 508.
- MAPOTHER et BEATON. — Traitement intra-arachnoidien de la paralysie générale. *The Lancet*, London, 18 avril 1914, n° 4729. *Rev. neurol.*, 1916, I, p. 397.
- MARCOCELLES. — La thérapeutique intra-rachidienne dans la syphilis nerveuse précoce et tardive. *Ann. de dermatologie et de syphiligraphie*, t. VI, n° 6, p. 289, novembre 1911.
- MARCOCELLES et TZANCK. — Dans quel cas de syphilis nerveuse le traitement par les injections intra-rachidiennes est-il recommandable? *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 juillet 1914, p. 194.
- MARIE et LEVADITI. — Essais de traitement de la paralysie générale par introduction du néosalvarsan dans le canal rachidien. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 novembre 1913, p. 675.

- MARIE et LEVADITI. — Essais de traitement de la paralysie générale par application du néosalvarsan dans le canal rachidien. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 décembre 1913, p. 675. *Rev. neurol.*, 1914, I, p. 662.
- Essais de traitement de la paralysie générale par application de l'arsénobenzol dans le canal rachidien. *Bull. de la Soc. clinique de méd. mentale*, janvier 1914, p. 5.
- MARINESCO. — Nature et traitement de la paralysie générale. *Neurologisch. Centralblatt*, 1914, n° 23.
- Remarques sur le travail de M. Lafora : Traitement intra-rachidien des affections syphilitiques et parasymphilitiques du système nerveux. *Rev. neurol.*, 1919, p. 901.
- Mécanisme d'action et technique des injections intra-arachnoïdiennes de sérum salvarsanisé. Réunion neurologique, 9-10 juillet 1920. *Rev. neurol.*, 1920 p. 733.
- MARINESCO et MINEA. — L'emploi des injections de sérum salvarsanisé *in vivo* et *in vitro* dans l'arachnoïde spinale et cérébrale dans le tabes et la paralysie générale. *Bull. de l'Académie de méd.*, 17 février 1914, p. 239. *Rev. neurol.*, 1914, I, p. 337-658.
- MARINESCO et PAULIAN. — Le traitement des affections syphilitiques et parasymphilitiques du système nerveux central par l'injection intra-arachnoïdienne de sérum salvarsanisé. Réunion neurologique, 9-10 juillet 1920. *Rev. neurol.*, 1920, p. 739.
- MASSAROTTI. — Traitement de la paralysie générale par le néosalvarsan. *Policlinica* (sez. pratica), 17 mai 1914, p. 705. *Rev. neurol.*, 1916, I, p. 397.
- MILIAN. — Du traitement de la neurosyphilis. Réunion neurologique, 9-10 juillet 1920. *Rev. neurol.*, 1920, p. 701.
- NICAUD. — Méningo-myélite syphilitique. Traitement par le néoarsénobenzol. Soc. méd. des hôp. de Paris, 31 octobre 1919. *Presse méd.*, 1919, n° 65.
- OGILVIE. — The intraspinal treatment of the central nervous system with salvarsanized serum of standard strength. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, mars 1914.
- Les injections intra-rachidiennes antisymphilitiques. *The Amer. Journ. of syphilis*, juillet 1917, *Rev. neurol.*, 1920, p. 1232.
- PAULIAN. — Traitement rachidien de la syphilis nerveuse. *Paris méd.*, mai 1922.

- PHILIP, COOMBS, KNAPP. — Traitement de la paralysie générale par des injections intra-ventriculaires de sérum diarsénolisé avec présentation de cas. *Boston medical and surgical Journ.*, 6 juillet 1916, p. 24. *Rev. neurol.*, février 1919, p. 174.
- RAPHAEL. — Contribution à l'étude du traitement par le néoarsénobenzol des affections nerveuses d'origine syphilitique et de la paralysie générale en particulier. Thèse de Paris 1913, n° 128.
- RAVAUT. — Les injections intra-rachidiennes de néosalvarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris.*, 3 décembre 1913, p. 732.
- Comment dépister la syphilis nerveuse ? Essai de traitement par les injections intra-rachidiennes de néosalvarsan. *Ann. de méd.*, janvier 1914.
- Syphilis nerveuse traitée par les injections intra-rachidiennes de mercure et de néosalvarsan. *Rev. neurol.*, 1914, I, p. 664.
- Injection intra-rachidienne de 914 dans le traitement de la syphilis nerveuse. *Paris méd.*, 13 novembre 1920.
- RICHERT. — Etude critique sur le traitement de la paralysie générale par les sels d'arsenic. Thèse de Nancy 1921.
- RICONTE. — Pathogénie et traitement de la paralysie générale. Thèse de Jassy 1916. *Rev. neurol.*, 1920, p. 299.
- RODRIGUEZ. — Sur le traitement intra-rachidien de neuro-syphilis. *Rev. neurol.*, décembre 1920, p. 1196.
- Résultats du traitement intra-rachidien de neuro-syphilis. *Rev. neurol.*, mai 1920, p. 439.
- Du traitement de la neuro-syphilis. Réunion neurologique, 9-10 juillet 1920. *Rev. neurol.*, p. 722.
- RYTINA et JUDD. — Traitement de la syphilis cérébro-spinale par les injections intra-spinales de sérum salvarsanisé. *Amer. Journ. of the med. Sc.*, février 1915, p. 247. *Rev. neurol.*, 1917, II, p. 33.
- SABRAZÈS. — Traitement de la syphilis nerveuse. *Gazette hebdomadaire des Sc. méd. de Bordeaux*, 13 novembre 1921, n° 46, p. 541.
- SACHS. — La vérité sur les injections intra-spinales dans le traitement de la syphilis du système nerveux. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, vol. LXIX, n° 9, p. 681, 1^{er} septembre 1917. *Rev. neur.*, 1920, p. 508.
- SBRODER et HELWEZ. — Quelques résultats du traitement de la paralysie générale démentielle par les injections subdurales de néosalvarsan. *Journ. mens. Sc.*, janvier 1919, p. 24.

- SICARD. — Traitement de la paralysie générale. *Journ. méd. français*, février 1914, p. 70.
- Traitement de la syphilis nerveuse. *Presse méd.*, 8 mai 1920.
- Traitement de la neuro-syphilis. Réunion neurologique, 9-10 juillet 1920. *Rev. neur.*, 1920, p. 679.
- Inconvénients et avantages des différents traitements novarsénicaux. Soc. méd. des hôp., avril 1921. *Gaz. des hôp.*, 1921, p. 507.
- SICARD et BLOCH. — Perméabilité méningée de l'arsénobenzol. Compte rendu habituel de la Soc. de Biol., 24 décembre 1910.
- SICARD et PARAF. — A propos du traitement intra-rachidien de la syphilis nerveuse. *Rev. neurol.*, octobre 1920, p. 1032.
- SICARD et REUILLY. — Injection sous-arachnoïdienne cérébrale. Soc. méd. des hôp., 17 décembre 1914.
- SINCLAIR. — Injection intra-artérielle de néosalvarsan pour le traitement de la syphilis cérébro-spinale. *Medical Times*, avril 1917.
- STENVERS. — Traitement de la paralysie générale par la méthode intrarachidienne. Réunion neurol., 9-10 juillet. *Rev. neurol.*, 1921, p. 731.
- STOCKES (J. H.) et OSBORNE (E. D.). — Efficacité relative de diverses formes de traitement de la syphilis nerveuse. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.* (Chicago), tome LXXVI, n° 11, 12 mars 1921. *Presse méd.* n° 49, 18 juin 1921, p. 491.
- SWIFT et ELLIS. — The direct treatment of syphilitic diseases of the central nervous system. *New York Journ.*, juillet 1912.
- TROWBRIDGE. — Salvarsan dans la paralysie générale. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 8 février 1913, p. 429. *Rev. neurol.*, 1913, II, p. 191.
- TZANCK. — Traitement de la paralysie générale, méthode combinée intraveineuse et intra-rachidienne. Thèse de Paris 1914-1915.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER — <i>Historique</i>	13
CHAPITRE II — <i>Procédés d'introduction directe des arsenicaux au</i> <i>contact des centres nerveux</i>	15
<i>A) Choix et modes de préparations des solutions injectables</i> .	15
<i>B) Voies d'introduction</i>	17
1. Voie intra-rachidienne	17
2. Voie sous dure-mérienne	18
3. Voie intra-cortico-cérébrale	18
4. Voie intra-ventriculaire	19
5. Voie intra-carotidienne	20
CHAPITRE III. — <i>Considérations cliniques</i>	22
<i>A) Indications et contre-indications</i>	22
<i>B) Action physiologique</i>	23
CHAPITRE IV. — <i>Étude critique des résultats thérapeutiques</i>	29
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43

